**ALUSTAL, Suspension injectable**

**Composition :**

***Principe actif* :**

Extrait allergénique d'un ou plusieurs allergènes selon la préparation.

Pollinis allergeni extractum

- Alnus glutinosa (Aulne)
- Ambrosia elatior (Ambroisie)
- Artemisia vulgaris (Armoise)
- Betula pendula (Bouleau)
- Corylus avellana (Noisetier)
- Fagus sylvatica (Hêtre)
- Fraxinus excelsior (Frêne)
- Olea europaea (Olivier)
- Parietaria officinalis (Pariétaire officinale)
- Phleum pratense (Fléole)
- Plantago lanceolata (Plantain)
- Dactylis glomerata, Anthoxanthum odoratum, Lolium perenne, Poa pratensis, Phleum pratense (Mélange de 5 graminées)
- Dactylis glomerata, Anthoxanthum odoratum, Lolium perenne, Poa pratensis, Phleum pratense, Avena sativa, Triticum aestivum, Zea mays, Hordeum vulgare (Mélange de 5 graminées et de 4 céréales)
- Dactylis glomerata, Anthoxanthum odoratum, Lolium perenne, Poa pratensis, Phleum pratense et Artemisia vulgaris (mélange de 5 graminées et Armoise)
- Dactylis glomerata, Anthoxanthum odoratum, Lolium perenne, Poa pratensis, Phleum pratense et Secale cereale (mélange de 5 graminées et Seigle)
- Alnus glutinosa, Betula pendula, Corylus avellana (3 arbres: Aulne, Bouleau, Noisetier)
- Alnus glutinosa, Betula pendula, Corylus avellana, Fraxinus excelsior (mélange de 3 arbres et Frêne)
- Betula pendula, Fraxinus excelsior (Bouleau, Frêne)

Fungi allergeni extractum

- Alternaria alternata
- Cladosporium mix (Cladosporium cladosporioides et herbarum)

Pellis allergeni extractum

- Chat
- Cheval
- Chien

Acari allergeni extractum

- Dermatophagoides pteronyssinus
- Dermatophagoides farinae
- Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae (Mélange d'acariens domestiques)

***Excipients***:

Natrii chloridum, Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem,
Conserv. :Phenolum 4 mg, Aqua q.s. ad suspensionem pro 1 ml.

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Suspension pour injection sous-cutanée.
Les concentrations d'extrait allergénique adsorbé sur gel d'hydroxyde d'aluminium disponibles sont les suivantes:
0.01 IR/ml ou 0.01 IC/ml (flacon avec capsule aluminium)
0.1 IR/ml ou 0.1 IC/ml (flacon avec capsule jaune)
1 IR/ml ou 1 IC/ml (flacon avec capsule verte)
10 IR/ml ou 10 IC/ml (flacon avec capsule bleue).

- IR (indice de réactivité): Un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9% ou au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml.

- IC (Indice de Concentration): un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 IC/ml lorsque ses paramètres de fabrication conduisent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR/ml de la même famille, extraits pris en référence.

Lorsque la famille ne contient pas d'extrait de référence standardisé, la valeur 100 IC/ml correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience médicale.

**Indications/Possibilité d'emploi**

Maladies allergiques (IgE dépendantes) d'origine respiratoire comme rhume des foins, asthme bronchique allergique, trachéo-bronchite, rhinite, conjonctivite allergiques etc.

Les suspensions injectables d'extraits allergéniques ALUSTAL sont destinées à la désensibilisation spécifique par voie sous-cutanée.
La désensibilisation spécifique représente une immunothérapie active et ne doit être utilisée de ce fait que pour les allergènes dont l'éviction est impossible. Les allergènes responsables doivent auparavant être identifiés par une investigation approfondie comprenant une anamnèse détaillée, des tests cutanés, éventuellement des tests de diagnostic in vitro et des tests de provocation.
Diagnostic et désensibilisation ne doivent être réalisés que par des médecins ayant acquis une formation en allergologie.
Le produit ALUSTAL n'est pas adapté pour la désensibilisation accélérée.
Chez l'enfant, ce traitement peut débuter dès l'âge de 5 ans.

**Posologie/Mode d'emploi**
*Remarques générales:* Avant chaque injection, il y a lieu d'effectuer une anamnèse détaillée concernant la tolérance à la dernière dose administrée, les maladies intercurrentes, les médicaments prescrits par d'autres médecins, d'éventuelles contre-indications, etc.

L'injection doit uniquement être effectuée **par le médecin, et non par une aide !** La dose à administrer et la concentration de l'extrait doivent être vérifiées avant chaque injection en se référant au plan de traitement. Une trousse d'urgence doit être disponible immédiatement lors d'une désensibilisation.
L'injection sera effectuée par voie sous-cutanée profonde sur la face d'extension du bras, une main au-dessus de l'olécrane en alternant gauche – droite. Des injections intracutanées ou intramusculaires sont à éviter. Il faut également exclure toute injection intravasale par des aspirations répétées.

**Le dosage sera toujours adapté à chaque patient.** Le schéma de dosage ne peut être recommandé qu'à titre indicatif et doit être adapté au déroulement individuel de la thérapie.

*Remarque*: La conversion en IR ou IC résulte uniquement d'un choix d'unités plus modernes, mais ces modifications ne reposent sur aucun test d'activité comparatif (ni in vitro, ni in vivo).

*Traitement initial*: Normalement, le traitement commence avec le flacon à 0,1 IR/ml ou 0,1 IC/ml (capsule jaune).

| Injection | Flacon /Concentration | Dose en ml | Intervalle en semaine |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,1 IR/ml | 0,10 | 1 |
| 2 | ou | 0,20 | 1 |
| 3 | 0,1 IC/ml | 0,40 | 1 |
| 4 | (jaune) | 0,80 | 1 |
| 5 | 1 IR/ml | 0,10 | 1 |
| 6 | ou | 0,20 | 1 |
| 7 | 1 IC/ml | 0,40 | 1 |
| 8 | (vert) | 0,80 | 1 |
| 9 | 10 IR/ml ou 10 IC/ml (bleu) | 0,10 | 1 |
| 10 | | 0,20 | 1 |
| 11 | | 0,40 | 1 |
| 12 | | 0,60 | 1 |
| 13 | | 0,80 | 1 |

Dans le cas de patients particulièrement sensibles ou chez les enfants de 5 à 10 ans, le traitement peut-être initié par le flacon à la concentration 0.01 IR/ml ou 0.01 IC/ml (capsule aluminium) avec une injection par semaine pendant quatre semaines comme indiqué ci-dessous. Ensuite, le traitement sera poursuivi comme indiqué dans le schéma de dose décrit ci-dessus.

| Injection | Flacon / Concentration | Dose en ml | Intervalle en semaine |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,01 IR/ml | 0,10 | 1 |
| 2 | ou | 0,20 | 1 |
| 3 | 0,01 IC/ml | 0,40 | 1 |
| 4 | (aluminium) | 0,80 | 1 |

*Traitement d'entretien*: La durée de la thérapie est normalement de trois ans. La dose maximale bien tolérée atteinte lors du traitement initial sera répétée d'abord toutes les trois, ensuite toutes les quatre semaines. Pour les allergènes saisonniers, la thérapie sera interrompue pendant la période de pollinisation, ou alors poursuivie à une dose de 0,2 à 0,5 IR/ml ou 0,2 à 0,5 IC/ml. Après la période de pollinisation, les doses seront de nouveau augmentées selon le schéma précédent.

Le patient doit être surveillé pendant 30 minutes après chaque injection et il faut l'informer

de la possibilité de réactions tardives (asthme, urticaire, etc.) quelques heures après l'injection. Il doit être averti des mesures à entreprendre dans un tel cas (prise de médicaments d'urgence, disponibilité du médecin, etc.).

**Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des excipients;

Infections et inflammations avec fièvre, tuberculose active, maladies du système immunitaire congénitales ou acquises (par exemple S.I.D.A.), tumeurs, convulsions cérébrales, maladies à immuncomplexe, vasculite systémique ou périartérite noueuse;

Hypertension, insuffisance cardiaque, traitement par des Bêta-bloquants (y compris les traitements locaux, comme les collyres);

Modifications secondaires irréversibles du poumon comme, par exemple, emphysème pulmonaire, bronchiectasie;

Asthme bronchique instable malgré une thérapie symptomatique, asthme sévère ou mal contrôlé (VEMS $\leq$ 70%);

Insuffisance rénale.

**Mises en garde et précautions**

Pour un patient devant suivre une désensibilisation, il est recommandé que les symptômes d'allergie soient préalablement équilibrés à l'aide - si nécessaire - d'un traitement adéquat.

Du fait du risque de réactions systémiques après chaque injection d'un allergène, pouvant dans leur sévérité extrême (choc anaphylactique) avoir des conséquences létales, l'injection d'allergènes doit être réalisée par un médecin expérimenté disposant de tous les moyens nécessaires (incluant de l'adrénaline injectable) au traitement des réactions locales et systémiques.

Le patient devrait être informé qu'en cas de survenue de symptômes tels qu'une démangeaison importante au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds, une éruption urticarienne, un gonflement de la bouche et/ou de la muqueuse, une sensation d'étouffement, de gêne respiratoire, de difficulté à avaler, des nausées ou des vomissements dans les heures qui suivent l'administration de ce produit, le traitement doit être interrompu et qu'il doit contacter un médecin immédiatement.

En cas de réactions allergiques sévères, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Chez les patients traités par des anti-dépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) les effets indésirables de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque devra être pris en considération avant de commencer une immunothérapie spécifique.

En cas d'aggravation récente de l'asthme, appréciée par la clinique et/ou la mesure du Débit Expiratoire de Pointe (DEP), il faudra suspendre le traitement, qui sera repris après amélioration et après avis du médecin prescripteur.

Seul le respect des procédures de bonne pratique de l'ITS pourra éviter la survenue d'éventuels incidents liés dans la plupart des cas:

- aux erreurs de flacon
- aux erreurs de dose
- aux injections intravasculaires accidentelles
- aux modifications des intervalles prévus entre chaque injection
- à une mauvaise évaluation de l'état clinique du patient.

Ces risques devront être pris en considération avant de commencer une immunothérapie spécifique.

En cas de vaccination, il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après une injection d'ALUSTAL. Ainsi les vaccinations planifiables devraient être faites pendant la phase d'entretien du traitement, au cours de laquelle les injections sont espacées de 4 semaines. Une vaccination nécessaire en urgence (p.ex. vaccination anti tétanique en cas de blessure) peut être réalisée à tout moment. Le traitement de désensibilisation sera alors poursuivi, selon les recommandations de la notice ou deux semaines après la vaccination, avec la dernière dose administrée.

Alcool, repas copieux et effort physique violent sont à éviter avant et après chaque injection.

Ce produit contient 45 mg de chlorure de sodium par flacon (dans 5 ml de suspension): En tenir compte pour les patients suivant un régime hyposodé strict, en particulier les enfants.

Ce produit contient de l'aluminium (4 mg), le risque d'accumulation d'aluminium dans les tissus (système nerveux central, os) doit être gardé en mémoire notamment en cas d'insuffisance rénale. Les effets de l'utilisation à long terme de l'aluminium sur le système immunitaire ne sont pas connus. En raison d'une quantité significative d'aluminium dans cette préparation il convient d'éviter la prise concomitante d'autres médicaments à base d'aluminium (p.ex. traitements antiacides).

**Interactions**

Il n'a pas été décrit d'interaction médicamenteuse.

**Grossesse/Allaitement**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi chez la femme enceinte ou allaitante.
Il n'existe pas d'expérimentations animales suffisantes concernant l'incidence sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement fœtal et/ou le développement postnatal.
Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.
Le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse ou l'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue.

**Effet sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines**

Aucune étude correspondante n'a été effectuée

**Effets indésirables**

Des effets indésirables locaux ou systémiques peuvent survenir pendant un traitement de désensibilisation. Ces réactions peuvent être de type immédiat ou retardé. La tolérance d'une dose n'est pas obligatoirement constante; elle est susceptible de varier dans le temps en fonction de la réactivité spécifique de l'individu et de son environnement. Un diagnostic correct de l'allergie et une prescription correctement effectuée diminuent le risque d'effets indésirables.

Parmi les effets secondaires rapportés, les plus fréquents sont les réactions locales cutanées et les réactions systémiques mineures à modérées. Les réactions locales (≤ 2 à 3 cm de diamètre) avec érythème, œdème et prurit sont relativement fréquentes et n'impliquent pas obligatoirement de modifier le schéma thérapeutique. Elles peuvent néanmoins être un « signe d'appel » à la prudence.
Une réaction locale importante (≥ 5 cm de diamètre) doit conduire à administrer un anti-histaminique par voie orale, à prolonger la surveillance du patient et, par la suite, à modifier éventuellement la posologie.
Des réactions cutanées dues à l'hydroxyde d'aluminium ont été signalées, certaines régressant spontanément, les autres – beaucoup plus rares – pouvant évoluer vers la formation de nodules sous-cutanés.
Les réactions systémiques mineures à modérées doivent induire la reconsidération de l'immunothérapie. La survenue, plus rare, de réactions systémiques sévères, impose un traitement symptomatique approprié (par anti histaminique-H1, corticoïde etc.) et une surveillance renforcée et prolongée en milieu hospitalier.

Dans tous les cas, la poursuite de l'immunothérapie doit être reconsidérée.

Le choc anaphylactique, rare, constitue dans tous les cas une urgence médicale et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé. L'immunothérapie spécifique doit être arrêtée.

Très rarement, peut survenir une réaction retardée de type « maladie sérique » qui doit conduire à l'interruption du traitement.

Dans tous les cas, le patient doit informer son médecin de la survenue d'effets indésirables au cours de son traitement d'immunothérapie spécifique.

Dans tous les cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement, la poursuite de l'immunothérapie doit être reconsidérée par le médecin prescripteur.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous. Aucun tableau regroupant les effets indésirables issus d'étude pivot n'est disponible. Les données ont étés rapportés suite à l'emploi après autorisation de mise sur le marché, leur fréquence n'étant pas connue.

*Trouble de la circulation sanguine et lymphatique*
Adénopathie.

*Trouble du système immunitaire*
Œdème de Quincke, choc anaphylactique, maladie sérique.

*Troubles oculaires*
Conjonctivite.

*Organes respiratoires (Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)*
Rhinite, asthme, dyspnée laryngée.

*Troubles gastro-intestinaux*
Nausée.

*Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés*
Erythème, œdème, prurit, urticaire, éruption urticarienne, poussée d'eczéma atopique.

*Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os*
Arthralgies, myalgies.

*Troubles généraux et accidents liés au site d'administration*
Céphalée, asthénie, fièvre.

**Surdosage**
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

**Propriétés/Effets**
Code ATC: V01AA

*Mécanisme d'action*
Le mécanisme précis d'action des allergènes administrés dans le cadre de l'immunothérapie spécifique n'est pas élucidé.

*Pharmacodynamique*
Certaines modifications biologiques peuvent être mises en évidence:

- Apparition d'anticorps spécifiques (IgG) jouant un rôle d' « anticorps bloquants »
- Diminution éventuelle du taux plasmatique des IgE spécifiques
- Modification du comportement des cellules impliquées dans la réaction allergique
- Commutation entre les activités des lymphocytes Th2 et Th1 conduisant à un déplacement dans un sens favorable à la production des cytokines (diminution de l'IL-4 et augmentation de l'IFN-γ) régulant la production de l'IgE
- Par ailleurs, l'immunothérapie spécifique provoque une réponse immunitaire qu'une mémoire immunobiologique spécifique permet de maintenir durablement.

**Pharmacocinétique**
Aucune étude de la pharmacocinétique des allergènes d'ALUSTAL n'a été réalisée chez l'animal ou chez l'humain.

**Données précliniques**
Non pertinent.

**Remarques particulières**

*Stabilité*

Le médicament ne peut pas être utilisé au delà de la date figurant sur l'emballage avec la mention « EXP ».

*Remarques concernant le stockage*

Conserver au réfrigérateur (2-8°C) dans l'emballage original et hors de la portée des enfants. Ne pas congeler. Agiter avant usage.

**Numéro d'autorisation**

60'925 - 60'927, 60'934, 60'947, 60'951, 60'952, 60'974, 60'976, 60'981, 60'984, 60'986, 60'990, 60'992, 60'995, 61'004 – 61'005, 61'024, 61'026, 61'038 – 61'039, 61'043, 61'052, 61'665 - 61'667 (Swissmedic)

**Présentation**

ALUSTAL, traitement initial:

0,01; 0,1; 1; 10 IC/ml ou IR/ml 4 x 5 ml [A]

ALUSTAL, traitement d'entretien:

10 IC ou IR/ml 1 x 5 ml [A]

**Titulaire de l'autorisation**

Stallergenes AG

8305 Dietlikon

**Mise à jour de l'information**

Juillet 2012